

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

# Болезнь Крона у пациентов с болезнью Гиршпрунга и Гиршпрунг-ассоциированным энтероколитом. Обзор литературы

В.А. Глушкова, А.В. Подкаменев, Т.В. Габруская

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В последнее десятилетие отмечен неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника у детей. Появились данные о развитии болезни Крона после хирургического лечения болезни Гиршпрунга и перенесенного Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита. Высказаны предположения о возможных причинах развития Крон-подобных изменений у детей после резекций кишечника в раннем возрасте. Цель исследования — обобщить информацию и провести анализ литературы, посвященной развитию болезни Крона и Крон-подобных изменений у детей с болезнью Гиршпрунга. Поиск осуществляли в научных базах eLibrary, PubMed, SinceDirect, Google Scholar по ключевым словам: «болезнь Крона», «болезнь Гиршпрунга», «Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит», «Hirschsprung-associated inflammatory bowel disease», «Crohn's disease», «Hirschsprung's disease». Временной интервал поиска 2000–2023 гг. Выявлено 14 статей, посвященных Гиршпрунг-ассоциированным заболеваниям кишечника. В отечественной литературе данная патология не описана. При воспалительных заболеваниях кишечника и Гиршпрунг-ассоциированном энтероколите можно выделить общие факторы патогенеза, такие как нарушение микробиоты и хроническое воспаление. Среди предпосылок к реализации патологического иммунного ответа на дисбиоз и атаки энтероколита можно выделить: дисфункцию энтеральной нервной системы и нейроиммунных регуляторных механизмов, общие нарушения иммунного статуса, снижение или «незрелость» барьерной функции кишечной слизистой оболочки. Возможно, что у пациентов с болезнью Гиршпрунга и рецидивирующими атаками энтероколита развивается не «классическая форма» болезни Крона, а Крон-подобные воспалительные изменения. Сохраняющаяся функциональная или органическая обструкция после оперативного лечения болезни Гиршпрунга усугубляет негативное влияние предрасполагающих факторов, приводящих к хроническому воспалению слизистой оболочки кишки. При повторных эпизодах Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита или плохом ответе на его стандартную терапию, рекомендуется проведение углубленного обследования для исключения болезни Крона или хронических воспалительных изменений в области анастомоза с целью подбора лечебной тактики.

**Ключевые слова:** болезнь Крона; болезнь Гиршпрунга; Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит; Гиршпрунг-ассоциированная болезнь Крона; дети.

## Как цитировать

Глушкова В.А., Подкаменев А.В., Габруская Т.В. Болезнь Крона у пациентов с болезнью Гиршпрунга и Гиршпрунг-ассоциированным энтероколитом. Обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 14, № 1. С. 97–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

# Crohn's disease in patients with Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis: A review

Victoria A. Glushkova, Aleksey V. Podkamenev, Tatyana V. Gabruskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

In the last decade, the incidence of inflammatory bowel disease in children has been increasing. Some studies have reported the development of Crohn's disease in patients with Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis. Suggestions have been made about the possible causes of the development of Crohn's-like lesions after intestinal resection in early childhood. This study aimed to summarize information about Hirschsprung-associated Crohn's disease and Crohn's-like lesions after surgical treatment of Hirschsprung disease. The search was carried out in scientific databases of eLibrary, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The search time interval was 2000–2023. Fourteen articles dedicated to Hirschsprung-associated Crohn's disease were identified. Common pathogenesis factors in inflammatory bowel diseases and Hirschsprung-associated enterocolitis were identified, such as microbiota disturbance and chronic inflammation. Predisposing factors for pathological immune response to dysbiosis and incidence of enterocolitis included enteric nervous system dysfunction, impaired neuroimmune regulatory mechanisms, general immunological disturbance, and "immaturity" and abnormality of the barrier function of the intestinal mucosa. The "classic form" of Crohn's disease may not develop in patients with Hirschsprung disease and recurrent attacks of enterocolitis but Crohn's-like lesions. Persistent functional or organic obstruction after surgical treatment of Hirschsprung disease enhances the negative effect of predisposing factors, leading to chronic inflammation of the intestinal mucosa. Delayed occurrence of Hirschsprung-associated enterocolitis is a predisposing factor for the development of chronic inflammation. When Hirschsprung-associated enterocolitis occurs repeatedly, endoscopic assessment should be performed for the exclusion of Crohn's disease and chronic inflammatory changes in the anastomosis area for treatment selection.

**Keywords:** Crohn's disease; Hirschsprung disease; Hirschsprung-associated enterocolitis; Hirschsprung-associated Crohn's disease.

## To cite this article

Glushkova VA, Podkamenev AV, Gabruskaya TV. Crohn's disease in patients with Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis: A review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(1):97–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

Received: 24.01.2024

Accepted: 22.02.2024

Published: 28.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

# 先天性巨结肠症和先天性巨结肠相关性小肠结肠炎患者的克罗恩病。文献综述

Victoria A. Glushkova, Aleksey V. Podkamenev, Tatyana V. Gabrusskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

近十年来,儿童炎症性肠病的发病率持续上升。根据数据显示,在对先天性巨结肠症和先天性巨结肠相关性小肠结肠炎进行手术治疗后,出现了克罗恩病。人们对早期肠道切除后儿童出现克罗恩病样变化的可能原因提出了建议。本研究的目的是总结信息,并分析有关先天性巨结肠儿童克罗恩病发展和克罗恩样改变的文献。在科学数据库 eLibrary、PubMed、SinceDirect、GoogIscolar 中以“克罗恩病”、“先天性巨结肠病”、“先天性巨结肠相关小肠结肠炎”、“先天性巨结肠相关性炎症性肠病”、“克罗恩病”,“先天性巨结肠症”为关键词进行了检索。检索时间跨度为 2000 年至 2023 年。共发现 14 篇关于先天性巨结肠相关肠道疾病的文章。这种病理现象在国内文献中尚未见描述。在炎症性肠病和先天性巨结肠相关性肠炎中,可以发现共同的发病因素,如微生物群紊乱和慢性炎症。在对菌群失调和小肠结肠炎发作做出病理免疫反应的先决条件中,可以确定:肠道神经系统和神经免疫调节机制功能失调、免疫状态普遍失调、肠道粘膜屏障功能下降或“不成熟”。患有先天性巨结肠病并反复发作肠结肠炎的患者有可能并没有发展成“典型形式”的克罗恩病,而是出现了类似克罗恩病的炎症变化。在对先天性巨结肠病进行手术治疗后,持续存在的功能性或器质性梗阻会加剧易感因素的负面影响,导致肠粘膜慢性炎症。如果先天性巨结肠相关性肠炎反复发作或对标准疗法反应不佳,建议进行深入检查以排除克罗恩病或吻合口区域的慢性炎症病变,从而选择治疗策略。

**关键词:** 克罗恩病; 先天性巨结肠病; 先天性巨结肠相关性小肠结肠炎; 先天性巨结肠相关性克罗恩病, 儿童。

## 引用本文

Glushkova VA, Podkamenev AV, Gabrusskaya TV. 先天性巨结肠症和先天性巨结肠相关性小肠结肠炎患者的克罗恩病。文献综述. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(1):97–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1780>

收到: 24.01.2024

接受: 22.02.2024

发布日期: 28.03.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечен неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника у детей (ВЗК). В мировой литературе появились публикации о сочетании болезни Гиршпрунга (БГ) и ВЗК, с преобладанием фенотипа болезни Крона (БК) [1–12]. Высказаны предположения о возможных причинах развития Крон-подобных изменений у детей после резекций кишечника в раннем возрасте [11–14].

*Цель исследования* — обобщить информацию и провести анализ литературы, посвященной развитию болезни Крона и Крон-подобных изменений у детей с болезнью Гиршпрунга.

Поиск осуществляли в научных базах eLibrary, PubMed, SinceDirect, Google Scholar по ключевым словам: «болезнь Крона», «болезнь Гиршпрунга», «Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит», «Hirschsprung-associated inflammatory bowel disease», «Crohn's disease», «Hirschsprung's disease». Временной интервал поиска 2000–2023 гг. Выявлено 14 статей, посвященных Гиршпрунг-ассоциированным ВЗК. В отечественной литературе данная патология не описана.

## БОЛЕЗНЬ КРОНА И БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее иммунопатологическое заболевание желудочно-кишечного тракта с развитием трансмурального, гранулематозного, сегментарного воспаления [15].

Болезнь Гиршпрунга — врожденный порок развития, обусловленный неполной миграцией, пролиферацией и дифференцировкой нервных клеток в стенке кишки. Одним из осложнений БГ является Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (ГАЗК).

ГАЗК — это жизнеугрожающее состояние, которое характеризуется профузной диареей, вздутием, болями в животе, интоксикационным синдромом с быстрым развитием синдрома системной воспалительной реакции [16, 17]. Рецидивирующими ГАЗК страдают 2–33 % пациентов, но его риск возникновения уменьшается с каждым годом после радикального хирургического лечения и почти не встречается после 7 лет [17].

Сочетание БГ и БК является редкой патологией (в настоящее время описано около 150 случаев). В исследовании из Швеции было показано, что риск развития ВЗК у пациентов после хирургического лечения БГ в 5 раз выше, чем в общей популяции [18]. По данным авторов из Канады, у 2 % пациентов после хирургического лечения БГ отмечено развитие ВЗК с преобладанием БК. Сочетание БК и БГ в данной когорте пациентов в 3 раза чаще определялось у лиц мужского пола, а средний возраст манифестации БК составил 7,7 года [2].

## ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Точный механизм развития ВЗК после БГ остается неясным, однако ряд авторов связующим звеном между этими патологиями выделили рецидивирующий ГАЗК [1, 4, 5, 7, 9]. При БК и ГАЗК можно выделить ряд схожих факторов патогенеза [19]. Так, БК и ГАЗК характеризуются нарушением микробиома, барьерной функции кишечной слизистой оболочки, извращенным иммунным ответом при взаимодействии с антигеном и развивающимся воспалением в стенке кишки [10, 20–22]. Р.К. Фрукман и соавт. [22] отмечают, что у пациентов, перенесших ГАЗК, повышены такие серологические маркеры БК, как: антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитела к мембранному белку-порину (Ompc). Авторы сделали вывод, что при ГАЗК реализуется схожий с БК патологический иммунный ответ на кишечные микробные антигены. По мнению Н. Ji и соавт. [19] в патогенезе ГАЗК и БК вероятен общий нейроиммунный механизм.

### Нарушение микробиома

По мнению Н.М. Степановой и соавт. [23], аганглиоз может приводить к патологическому распространению микробиоты в виду нарушения оси «микробиота – кишечник – мозг». Дисбиоз и повреждение слизистого барьера являются ключевыми факторами в развитии ГАЗК [16, 24]. У пациентов с БК определяется снижение микробного разнообразия в кишечном пейзаже, в частности, снижен уровень *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Clostridia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, но определяется избыточный рост *Proteobacteria*. В ряде клинических и экспериментальных исследований при ГАЗК и БГ также был выявлен дисбаланс бактериоидов, клостридиальной и грибковой флоры с преобладанием *Candida albicans* и *Proteobacteria* [25–28]. Смещение микробиома может вызывать активацию Toll-подобных рецепторов, вызывая продукцию цитокинов, воспаление и повреждение слизистого барьера [14].

### Нарушение слизистого барьера

Слизистый барьер условно можно разделить на химический, обеспечиваемый пептидами, и физический, обеспечиваемый бокаловидными клетками, продуцирующими муцин. У пациентов с БГ в зоне аганглиоза и в нормоганглионарных сегментах выявлено снижение популяции бокаловидных клеток [29]. L.L. Pogoquokka и соавт. [30] в своей работе показали, что развитие ГАЗК ассоциировано с дисфункцией бокаловидных клеток. На начальных этапах развития ГАЗК происходит смещение кислой среды муцина на нейтральную, его гиперпродукция, а затем дилатация крипт, нарушение слизистого барьера, прогрессирующее повреждение эпителия, инфильтрация лейкоцитами, изъязвление. В финальной стадии происходит адгезия бактерий к энтероцитам, их инвазия, трансмуральный некроз и перфорация кишечной стенки [30].

## Дисфункция работы энтеральной нервной сети и нейроиммунных регуляторных механизмов

Энтеральная нервная сеть — часть периферической нервной системы, содержащая два типа клеток: нейроны и кишечные клетки глии. Кишечные нейроны путем секреции нейротрансмиттеров и нейропептидов участвуют в поддержании кишечного гомеостаза. Подслизистое и межмышечное нервные сплетения также участвуют в иммунном ответе, повреждая и элиминируя патогены, и в восстановлении слизистого барьера при колитах [19]. Энтеральная нервная сеть при БГ может приводить к дисбиозу через нарушение моторики и стаз кишечного содержимого [21, 31].

S. Kesk и соавт. (2021) обнаружили, что низкий уровень ацетилхолин-позитивных волокон в слизистой оболочке приводит к повышению воспалительного статуса иммунных клеток, нарушает микробный метаболизм и повышает частоту послеоперационного развития ГАЗК [32].

Нейронные нарушения при БГ затрагивают не только зону аганглиоза, что возможно, создает предпосылки к развитию извращенного иммунного ответа слизистой оболочки кишки [33]. Y. Venibol и соавт. [34] в своей работе исследовали воспалительный ответ в стенке кишки после хирургического лечения БГ. Было выявлено, что в группе пациентов с ГАЗК в нормоганглионарном сегменте кишки определялись более высокие концентрации TNF- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1b (IL1b), интерлейкин 6 (IL6), также играющих роль в развитии хронического воспаления в стенке кишки [34].

Не исключено, что определенный вклад в реализацию иммунопатологического процесса вносят генетические факторы, но четкой взаимосвязи между БГ и БК в настоящее время не выявлено. Так, у части пациентов с БГ и БК определяют NOD2-мутацию, которая вызывает нарушение воспалительного ответа на бактериальные возбудители и является независимым фактором риска развития БК [16]. Однако M. Lacher и соавт. [35] не нашли взаимосвязи между NOD2-мутацией и развитием ГАЗК.

При БГ наиболее изученными являются RET-мутации и *EdnrB*. RET-мутации чаще встречаются при тотальных формах БГ [36]. Пломка *EdnrB* при БГ вызывает снижение уровня пристеночной секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2), что приводит к нарушению слизистого барьера, вызывает патологический иммунный ответ на нормальную микрофлору кишки [37]. По данным S.W. Moog и соавт. [38], у 66 % пациентов с БГ и у 59 % с ГАЗК выявляют мутации гена *ITGB2*. Мутации гена *ITGB2* нарушают синтез мембранного белка — интегрин — и приводят к нарушению функциональной адгезии лейкоцитов. Пломки в этом гене ассоциируют с развитием хронического воспалительного процесса в толстой кишке [38]. У пациентов с трисомией 21 и БГ определяются различные формы иммунной недостаточности, повышен риск развития ГАЗК, который протекает в более тяжелой форме [39, 40].

## АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ СОЧЕТАНИЮ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Первое предположение о взаимосвязи между БГ и ВЗК высказано J.O. Sherman и соавт. в 1989 г. [41]. Они провели ретроспективный анализ данных 880 пациентов с БГ после операции Свенсона, в 9 случаях впоследствии выявлено ВЗК [41]. Следующее упоминание о развитии БК у подростка после хирургического лечения ректосигмоидной формы в периоде новорожденности приводят B.H. Kessler и соавт. [8]. В 6 лет у ребенка отмечен дебют болей в животе, появилась диарея без примеси крови. Симптомы трактовались как явления ГАЗК. В 11 лет на фоне сохраняющихся жалоб на частый жидкий стул и боли в животе, анемию отмечено отставание в росте, снижение веса. При колоноскопии выявлено поражение восходящей, слепой, подвздошной кишки характерное для БК (язвы, криптиты, крипт-абсцессы, гранулемы).

В ряде публикаций прослеживается связь с манифестацией БК после хирургического лечения тотальных и субтотальных форм БГ, а также с рецидивирующим ГАЗК [1, 7, 11–13].

Клинические проявления дебюта БК и рецидивирующего ГАЗК могут носить сходный характер — лихорадка, спастические боли в животе, диарея [1, 31]. Однако по данным D. Roorda и соавт. [17], риск возникновения ГАЗК уменьшается с каждым годом после радикального хирургического лечения и практически не встречается через 7 лет после операции [17].

В 2012 г. D.N. Levin с соавторами проследили катамнез 700 пациентов за 20 лет, оперированных по поводу БГ в двух хирургических центрах (Канада, Финляндия). У 8 пациентов выявлено ВЗК: в 3 случаях диагностирована БК, у 5 пациентов — недифференцированный колит. Рецидивирующие эпизоды ГАЗК после радикальной операции отмечены в 6 случаях. Сочетание с трисомией 21 отмечено у 3 пациентов. Тотальный аганглиоз был у двоих [35].

В 2017 г. H.Y. Kim и T.W. Kim сообщили о развитии БК с внекишечными проявлениями (спондилит, увеит) у пациента 17 лет, который в возрасте 12 мес. был оперирован по поводу тотальной формы БГ с формированием илеоанального анастомоза. С 5 лет ребенок неоднократно госпитализировался по поводу рецидивирующего ГАЗК [7].

В 2018 г. H. Nakamura с соавторами провели метаанализ 14 публикаций. Общее количество пациентов с сочетанием БГ с ВЗК составило 66, у 46 диагностирована БК. У большинства пациентов (86 %) определялись протяженные зоны аганглиоза, а среди способов оперативного пособия преобладала операция Дюамеля и ее модификации [5].

В 2020 г. S. Wolfson и K.W. Van Buren опубликовали случай «очень раннего развития ВЗК» (VEO-IBD) у ребенка 12 мес. с тотальным аганглиозом в анамнезе. Зона аганглиоза распространялась до тощей кишки. В 3 мес. ребенок перенес резекцию толстой и подвздошной кишки, была сформирована еюностома. Клинические проявления ВЗК заключались в рецидивирующем выделении крови из культи прямой кишки. Ремиссия была достигнута только после начала биологической терапии инфликсимабом в комбинации с метотрексатом [4].

В 2021 г. A. Verde и соавторы сообщили о пациенте 7 лет с манифестацией БК после оперативного лечения ректосигмоидной формы БГ в раннем возрасте (выполнена операция Дюамеля) [3].

В 2023 г. опубликованы данные мультицентрового исследования по Гиршпрунг-ассоциированным ВЗК (США). В исследование вошли 55 пациентов за 21 год, из них 78 % мальчиков, 68 % (36 человек) перенесли ГАЗК, в более 50 % случаев манифестация ВЗК выявлена в возрасте до 5 лет. Протяженные зоны аганглиоза, перенесенный ГАЗК, трисомию 21, авторы выделили как потенциальные факторы риска развития ВЗК. Наиболее эффективным методом лечения у таких пациентов отмечена биологическая терапия [1].

M. Erculiani и соавт. [11] провели обследование 38 пациентов с тотальным аганглиозом, у 14 пациентов (36,8 %) в среднем через 11,5 лет после радикальной операции выявлены Крон-подобные макроскопические изменения с преимущественным поражением подвздошной кишки в области анастомоза и распространяющиеся в каудо-краниальном направлении, что, по мнению авторов, связано с патологической работой сфинктеров, развитием кишечного стаза и дисбиоза. Для раннего выявления ВЗК-подобных изменений авторы рекомендуют проводить скрининговое обследование пациентов с тотальным аганглиозом [11].

В некоторых работах взгляд на проблему представлен как формирование перианастомотических Крон-подобных воспалительных изменений после резекций кишечника в раннем детском возрасте [12, 13]. В исследование C. Madre и соавт. [13] включен 51 пациент, из них у 11 (22 %) в анамнезе оперативное лечение БГ и рецидивирующий ГАЗК. Авторы отмечают сложность в подборе терапии у этой группы пациентов, с частичным ответом на стандартное лечение БК. В ряде случаев показана эффективность эксклюзивного энтерального питания или анти-ФНО-терапии [13]. При локализованном поражении БК в области анастомоза повторная резекция может помочь достичь ремиссии [12, 13].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение микробиоты и возникающий воспалительный ответ являются факторами, которые объединяют ВЗК и ГАЗК [24, 42]. Возможно, у пациентов с БГ

и рецидивирующим ГАЗК развивается не «классическая форма» БК, а Крон-подобные хронические воспалительные изменения, как итог патологического иммунного ответа на дисбиоз и атаки энтероколита у пациентов с сохраняющейся функциональной (гипертонус внутреннего сфинктера, остаточный аганглионарный сегмент) или органической обструкцией, связанной с особенностью формирования анастомоза, как, например, наличие избыточной «шпоры» после операции Дюамеля. Часть пациентов с аганглиозом могут иметь нарушения иммунного статуса, что также создает неблагоприятный фон для реализации хронического воспаления в слизистой оболочке кишки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При повторных эпизодах ГАЗК, или плохом ответе на его стандартную терапию, рекомендуется проведение углубленного обследования для исключения БК или хронических воспалительных изменений в области анастомоза с целью подбора оптимальной лечебной тактики. Учитывая недостаточную изученность патогенеза ГАЗК и иммунопатологических процессов, приводящих к реализации БК и Крон-подобных изменений после хирургического лечения БГ, требуется проведение дальнейших научных исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.А. Глушкова — дизайн и концепция статьи, поиск литературы, написание текста; А.В. Подкаменев — анализ литературных источников, редактирование; Т.В. Габрусская — сбор литературных источников, подготовка написания текста статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.A. Glushkova — article design and concept, literature search, text writing; A.V. Podkamenev — analysis of literary sources, editing; T.V. Gabrusskaya — collection of literary sources, preparation of writing the text of the article.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sutthatarn P., Lapidus-Krol E., Smith C., et al. Hirschsprung-associated inflammatory bowel disease: A multicenter study from the APSA Hirschsprung disease interest group // *J Pediatr Surg*. 2023. Vol. 58, N. 5. P. 856–861. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.018
2. Bernstein C.N., Kuenzig M.E., Coward S., et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease after Hirschsprung disease: A population-based cohort study // *J Pediatr*. 2021. Vol. 233. P. 98–104.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.060
3. Verde A., Grammegna A., Petrone E., et al. Crohn-like colitis in a young boy with Hirschsprung disease // *Inflamm Bowel Dis*. 2021. Vol. 27, N. 9. P. e112–e113. doi: 10.1093/ibd/izab101
4. Wolfson S., Whitfield Van Buren K. Very early onset of inflammatory bowel disease in a patient with long-segment Hirschsprung's disease // *ACG Case Rep J*. 2020. Vol. 7, N. 3. ID e00353. doi: 10.14309/crj.0000000000000353
5. Nakamura H., Lim T., Puri P. Inflammatory bowel disease in patients with Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Surg Int*. 2018. Vol. 34, N. 2. P. 149–154. doi: 10.1007/s00383-017-4182-4
6. Löf Granström A., Amin L., Arnell H., Wester T. Increased risk of inflammatory bowel disease in a population-based cohort study of patients with hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018. Vol. 66, N. 3. P. 398–401. doi: 10.1097/MPG.0000000000001732
7. Kim H.Y., Kim T.W. Crohn's disease with ankylosing spondylitis in an adolescent patient who had undergone long ileo-colonic anastomosis for Hirschsprung's disease as an infant // *Intest Res*. 2017. Vol. 15, N. 1. P. 133–137. doi: 10.5217/ir.2017.15.1.133
8. Kessler B.H., So H.B., Becker J.M. Crohn's disease mimicking enterocolitis in a patient with an endorectal pull-through for Hirschsprung's disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999. Vol. 29, N. 5. P. 601–603. doi: 10.1097/00005176-199911000-00025
9. Levin D.N., Marcon M.A., Rintala R.J., et al. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. Vol. 55, N. 3. P. 272–277. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f617a
10. Granström A.L., Wester T. Hirschsprung's disease and inflammatory bowel disease. In: *Hirschsprung's disease and allied disorders* / Puri P., editor. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 421–425. doi: 10.1007/978-3-030-15647-3\_29
11. Erculiani M., Poluzzi F., Mottadelli G., et al. A unicentric cross-sectional observational study on chronic intestinal inflammation in total colonic aganglionosis: beware of an underestimated condition // *Orphanet J Rare Dis*. 2023. Vol. 18, N. 1. ID 339. doi: 10.1186/s13023-023-02958-1
12. Freeman J.J., Rabah R., Hirschl R.B., et al. Anti-TNF- $\alpha$  treatment for post-anastomotic ulcers and inflammatory bowel disease with Crohn's-like pathologic changes following intestinal surgery in pediatric patients // *Pediatr Surg Int*. 2015. Vol. 31, N. 1. P. 77–82. doi: 10.1007/s00383-014-3633-4
13. Madre C., Mašić M., Prlenda-Touilleux D., et al. A European survey on digestive perianastomotic ulcerations, a rare Crohn-like disorder occurring in children and young adults // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021. Vol. 73, N. 3. P. 333–337. doi: 10.1097/MPG.0000000000003200
14. Moran-Lev H., Kocoshis S.A., Oliveira S.B., et al. Chronic mucosal inflammation in pediatric intestinal failure patients — a unique phenomenon // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023. Vol. 77, N. 2. P. e29–e35. doi: 10.1097/MPG.0000000000003811
15. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 11. С. 100–134. EDN: CFTALD doi: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134
16. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королёв Г.А. Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2019. Т. 14, № 2. С. 35–42. EDN: UGEOCA doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-35-42
17. Roorda D., Oosterlaan J., van Heurn E., Derikx J.P.M. Risk factors for enterocolitis in patients with Hirschsprung disease: A retrospective observational study // *J Pediatr Surg*. 2021. Vol. 56, N. 10. P. 1791–1798. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.020
18. Granström A.L., Ludvigsson F., Wester T. Clinical characteristics and validation of diagnosis in individuals with Hirschsprung disease and inflammatory bowel disease // *J Pediatr Surg*. 2021. Vol. 56, N. 10. P. 1799–1802. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.11.015
19. Ji H., Lai D., Tou J. Neuroimmune regulation in Hirschsprung's disease associated enterocolitis // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. ID 1127375. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127375
20. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *J Immunol Res*. 2019. Vol. 2019. ID e7247238. doi: 10.1155/2019/7247238
21. Li S., Zhang Y., Li K., et al. Update on the pathogenesis of the Hirschsprung-associated enterocolitis // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N. 5. ID 4602. doi: 10.3390/ijms24054602
22. Frykman P.K., Patel D.C., Kim S., et al. Inflammatory bowel disease serological immune markers anti-*Saccharomyces cerevisiae* Mannan antibodies and outer membrane porin c are potential biomarkers for Hirschsprung-associated enterocolitis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019. Vol. 69, N. 2. P. 176–181. doi: 10.1097/MPG.0000000000002358
23. Степанова Н.М., Новожилов В.А., Пашков А.А., Ширямин С.В. Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (обзор) // *Медицинский альманах*. 2023. № 1. С. 6–13. EDN: FBOEWZ
24. Pini Prato A., Bartow-McKenney C., Hudspeth K., et al. A metagenomics study on Hirschsprung's disease associated enterocolitis: biodiversity and gut microbial homeostasis depend on resection length and patient's clinical history // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7. ID 326. doi: 10.3389/fped.2019.00326
25. Knox N.C., Forbes J.D., Peterson C.L., et al. The gut microbiome in inflammatory bowel disease: lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases // *Am J Gastroenterol*. 2019. Vol. 114, N. 7. P. 1051–1070. doi: 10.14309/ajg.0000000000000305
26. Cheng Z., Zhao L., Dhall D., et al. Bacterial microbiome dynamics in post pull-through Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC): An experimental study employing the endothelin receptor B-Null mouse model // *Front Surg*. 2018. Vol. 5. ID 30. doi: 10.3389/fsurg.2018.00030
27. Frykman P.K., Nordenskjöld A., Kawaguchi A., et al. Characterization of bacterial and fungal microbiome in children with Hirschsprung disease with and without a history of enterocolitis: A multicenter study // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, N. 4. ID e0124172. doi: 10.1371/journal.pone.0124172

28. Neuvonen M.I., Korpela K., Kyrklund K., et al. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018. Vol. 67, N. 5. P. 594–600. doi: 10.1097/MPG.0000000000001999
29. Nakamura H., Tomuschat C., Coyle D., et al. Altered goblet cell function in Hirschsprung's disease // *Pediatr Surg Int.* 2018. Vol. 34, N. 2. P. 121–128. doi: 10.1007/s00383-017-4178-0
30. Porokuokka L.L., Virtanen H.T., Lindén J., et al. Gfra1 underexpression causes Hirschsprung's disease and associated enterocolitis in mice // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 7, N. 3. P. 655–678. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.12.007
31. Lewit R.A., Kuruville K.P., Fu M., Gosain A. Current understanding of Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, diagnosis and treatment // *Semin Pediatr Surg.* 2022. Vol. 31, N. 2. ID 151162. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151162
32. Keck S., Galati-Fournier V., Kym U., et al. Lack of mucosal cholinergic innervation is associated with increased risk of enterocolitis in Hirschsprung's disease // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 12, N. 2. P. 507–545. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.004
33. Edwards B.S., Stiglitz E.S., Davis B.M., Smith-Edwards K.M. Abnormal enteric nervous system and motor activity in the ganglionic proximal bowel of Hirschsprung's disease // *bioRxiv.* 2023. ID 531750. doi: 10.1101/2023.03.08.531750
34. Benibol Y., Onenerk M., Hakalmaz A.E., et al. The effect of the ganglionic segment inflammatory response to postoperative enterocolitis in Hirschsprung disease // *Res Square.* 2023. In print. doi: 10.21203/rs.3.rs-2666915/v1
35. Lacher M., Fitze G., Helmbrecht J., et al. Hirschsprung-associated enterocolitis develops independently of NOD2

- variants // *J Pediatr Surg.* 2010. Vol. 45, N. 9. P. 1826–1831. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.039
36. Heuckeroth R.O. Hirschsprung disease — integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 15, N. 3. P. 152–167. doi: 10.1038/nrgastro.2017.149
37. Pierre J.F., Barlow-Anacker A.J., Erickson C.S., et al. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease // *J Pediatr Surg.* 2014. Vol. 49, N. 8. P. 1242–1251. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.060
38. Moore S.W., Sidler D., Zaahl M.G. The ITGB2 immunomodulatory gene (CD18), enterocolitis, and Hirschsprung's disease // *J Pediatr Surg.* 2008. Vol. 43, N. 8. P. 1439–1444. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.057
39. Halleran D.R., Ahmad H., Maloof E., et al. Does Hirschsprung-associated enterocolitis differ in children with and without Down syndrome? // *J Surg Res.* 2020. Vol. 245. P. 564–568. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.086
40. Sakurai T., Tanaka H., Endo N. Predictive factors for the development of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis in children operated during infancy // *Pediatr Surg Int.* 2021. Vol. 37, N. 2. P. 275–280. doi: 10.1007/s00383-020-04784-z
41. Sherman J.O., Snyder M.E., Weitzman J.J., et al. A 40-year multinational retrospective study of 880 swenson procedures // *J Pediatr Surg.* 1989. Vol. 24, N. 8. P. 833–838. doi: 10.1016/S0022-3468(89)80548-2
42. Glassner K.L., Abraham B.P., Quigley E.M.M. The microbiome and inflammatory bowel disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145, N. 1. P. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003

## REFERENCES

1. Sutthatar P, Lapidus-Krol E, Smith C, et al. Hirschsprung-associated inflammatory bowel disease: A multicenter study from the APSA Hirschsprung disease interest group. *J Pediatr Surg.* 2023;58(5):856–861. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.01.018
2. Bernstein CN, Kuenzig ME, Coward S, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease after Hirschsprung disease: A population-based cohort study. *J Pediatr.* 2021;233:98–104.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.060
3. Verde A, Grammegna A, Petrone E, et al. Crohn-like colitis in a young boy with Hirschsprung disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(9):e112–e113. doi: 10.1093/ibd/izab101
4. Wolfson S, Whitfield Van Buren K. Very early onset of inflammatory bowel disease in a patient with long-segment Hirschsprung's disease. *ACG Case Rep J.* 2020;7(3):e00353. doi: 10.14309/crj.0000000000000353
5. Nakamura H, Lim T, Puri P. Inflammatory bowel disease in patients with Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(2):149–154. doi: 10.1007/s00383-017-4182-4
6. Löf Granström A, Amin L, Arnell H, Wester T. Increased risk of inflammatory bowel disease in a population-based cohort study of patients with hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):398–401. doi: 10.1097/MPG.0000000000001732
7. Kim HY, Kim TW. Crohn's disease with ankylosing spondylitis in an adolescent patient who had undergone long ileo-colonic anastomosis for Hirschsprung's disease as an infant. *Intest Res.* 2017;15(1):133–137. doi: 10.5217/ir.2017.15.1.133
8. Kessler BH, So HB, Becker JM. Crohn's disease mimicking enterocolitis in a patient with an endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(5):601–603. doi: 10.1097/00005176-199911000-00025
9. Levin DN, Marcon MA, Rintala RJ, et al. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):272–277. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f617a
10. Granström AL, Wester T. Hirschsprung's disease and inflammatory bowel disease. In: P. Puri, editor. *Hirschsprung's disease and allied disorders.* Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 421–425. doi: 10.1007/978-3-030-15647-3\_29
11. Erculiani M, Poluzzi F, Mottadelli G, et al. A unicentric cross-sectional observational study on chronic intestinal inflammation in total colonic aganglionosis: beware of an underestimated condition. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):339. doi: 10.1186/s13023-023-02958-1
12. Freeman JJ, Rabah R, Hirschl RB, et al. Anti-TNF- $\alpha$  treatment for post-anastomotic ulcers and inflammatory bowel disease with Crohn's-like pathologic changes following intestinal surgery in pediatric patients. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(1):77–82. doi: 10.1007/s00383-014-3633-4
13. Madre C, Mašić M, Prlenda-Touilleux D, et al. A European survey on digestive perianastomotic ulcerations, a rare Crohn-like disorder occurring in children and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(3):333–337. doi: 10.1097/MPG.0000000000003200
14. Moran-Lev H, Kocoshis SA, Oliveira SB, et al. Chronic mucosal inflammation in pediatric intestinal failure patients — a unique

- phenomenon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):e29–e35. doi: 10.1097/MPG.0000000000003811
15. Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and clinical gastroenterology journal.* 2019;(11):100–134. EDN: CFTALD doi: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134
16. Morozov DA, Pimenova ES, Korolev GA. Hirschsprung-associated enterocolitis in children. *Clinical practice in pediatrics.* 2019;14(2):35–42. EDN: UGEOCA doi: 10.20953/1817-7646-2019-2-35-42
17. Roorda D, Oosterlaan J, van Heurn E, Derikx JPM. Risk factors for enterocolitis in patients with Hirschsprung disease: A retrospective observational study. *J Pediatr Surg.* 2021;56(10):1791–1798. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.020
18. Granström AL, Ludvigsson JF, Wester T. Clinical characteristics and validation of diagnosis in individuals with Hirschsprung disease and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg.* 2021;56(10):1799–1802. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.11.015
19. Ji H, Lai D, Tou J. Neuroimmune regulation in Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Front Immunol.* 2023;14:1127375. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127375
20. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:e7247238. doi: 10.1155/2019/7247238
21. Li S, Zhang Y, Li K, et al. Update on the pathogenesis of the Hirschsprung-associated enterocolitis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4602. doi: 10.3390/ijms24054602
22. Frykman PK, Patel DC, Kim S, et al. Inflammatory bowel disease serological immune markers anti-*Saccharomyces cerevisiae* Mannan antibodies and outer membrane porin c are potential biomarkers for Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):176–181. doi: 10.1097/MPG.0000000000002358
23. Stepanova NM, Novozhilov VA, Pashkov AA, Shiryamin SV. Hirschsprung-associated enterocolitis (review). *Medical Almanac.* 2023;(1):6–13. EDN: FBOEWZ
24. Pini Prato A, Bartow-McKenney C, Hudspeth K, et al. A metagenomics study on Hirschsprung's disease associated enterocolitis: biodiversity and gut microbial homeostasis depend on resection length and patient's clinical history. *Front Pediatr.* 2019;7:326. doi: 10.3389/fped.2019.00326
25. Knox NC, Forbes JD, Peterson CL, et al. The gut microbiome in inflammatory bowel disease: lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(7):1051–1070. doi: 10.14309/ajg.0000000000000305
26. Cheng Z, Zhao L, Dhall D, et al. Bacterial microbiome dynamics in post pull-through Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC): An experimental study employing the endothelin receptor B-Null mouse model. *Front Surg.* 2018;5:30. doi: 10.3389/fsurg.2018.00030
27. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, et al. Characterization of bacterial and fungal microbiome in children with Hirschsprung disease with and without a history of enterocolitis: A multicenter study. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0124172. doi: 10.1371/journal.pone.0124172
28. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, et al. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(5):594–600. doi: 10.1097/MPG.0000000000001999
29. Nakamura H, Tomuschat C, Coyle D, et al. Altered goblet cell function in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(2):121–128. doi: 10.1007/s00383-017-4178-0
30. Porokukka LL, Virtanen HT, Lindén J, et al. Gfra1 underexpression causes Hirschsprung's disease and associated enterocolitis in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(3):655–678. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.12.007
31. Lewit RA, Kuruvilla KP, Fu M, Gosain A. Current understanding of Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2022;31(2):151162. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151162
32. Keck S, Galati-Fournier V, Kym U, et al. Lack of mucosal cholinergic innervation is associated with increased risk of enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(2):507–545. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.004
33. Edwards BS, Stiglitz ES, Davis BM, Smith-Edwards KM. Abnormal enteric nervous system and motor activity in the ganglionic proximal bowel of Hirschsprung's disease. *bioRxiv.* 2023;531750. doi: 10.1101/2023.03.08.531750
34. Benibol Y, Onenerk M, Hakalmaz AE, et al. The effect of the ganglionic segment inflammatory response to postoperative enterocolitis in Hirschsprung disease. *Res Square.* 2023:In print. doi: 10.21203/rs.3.rs-2666915/v1
35. Lacher M, Fitze G, Helmbrecht J, et al. Hirschsprung-associated enterocolitis develops independently of NOD2 variants. *J Pediatr Surg.* 2010;45(9):1826–1831. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.039
36. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease — integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(3):152–167. doi: 10.1038/nrgastro.2017.149
37. Pierre JF, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, et al. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2014;49(8):1242–1251. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.060
38. Moore SW, Sidler D, Zaahl MG. The ITGB2 immunomodulatory gene (CD18), enterocolitis, and Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2008;43(8):1439–1444. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.057
39. Halleran DR, Ahmad H, Maloof E, et al. Does Hirschsprung-associated enterocolitis differ in children with and without Down syndrome? *J Surg Res.* 2020;245:564–568. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.086
40. Sakurai T, Tanaka H, Endo N. Predictive factors for the development of postoperative Hirschsprung-associated enterocolitis in children operated during infancy. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(2):275–280. doi: 10.1007/s00383-020-04784-z
41. Sherman JO, Snyder ME, Weitzman JJ, et al. A 40-year multinational retrospective study of 880 swenson procedures. *J Pediatr Surg.* 1989;24(8):833–838. doi: 10.1016/S0022-3468(89)80548-2
42. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003

**ОБ АВТОРАХ****\*Виктория Александровна Глушкова;**

адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;  
ORCID: 0009-0002-4768-1539; eLibrary SPIN: 8703-3966;  
e-mail: pedsurgspb@yandex.ru

**Алексей Владимирович Подкаменев**, д-р мед. наук,  
профессор; ORCID: 0000-0003-0885-0563;  
eLibrary SPIN: 7052-0205; e-mail: av.podkamenev@gpmu.org

**Татьяна Викторовна Габрусская**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-7931-2263; eLibrary SPIN: 2853-5956;  
e-mail: tatyana gabrusskaya@yandex.ru

**AUTHORS INFO****\*Victoria A. Glushkova;**

address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia;  
ORCID: 0009-0002-4768-1539; eLibrary SPIN: 8703-3966;  
e-mail: pedsurgspb@yandex.ru

**Aleksey V. Podkamenev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0003-0885-0563;  
eLibrary SPIN: 7052-0205; e-mail: av.podkamenev@gpmu.org

**Tatyana V. Gabrusskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-7931-2263; eLibrary SPIN: 2853-5956;  
e-mail: tatyana gabrusskaya@yandex.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author